Lane Medical Library

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Göttingen
(Direktor: Geheimrat Jensen)

Über Elektrolytgehalt und elementare Zusammensetzung des Froschnerven in dem Verlauf der Leitungsstrecke und ihre Veränderungen mit der Reizung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät der
Georg August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Fritz Roeder
aus Göttingen

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin
1930

Referent: Prof. Dr. Ehrenberg

Korreferent: Geheimrat Jensen

Sonderabdruck aus „Biochemische Zeitschrift", Band 218. Heft 4/6

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154024_0363

Die nachfolgende Untersuchung will ein Beitrag sein zu den Fragen der stofflichen Veränderungen im Nerven mit seiner Funktion und der stofflichen Gleichförmigkeit oder Unterschiedenheit in der leitenden Strecke.

Von früheren Untersuchungen in dieser Richtung sei kurz folgendes erwähnt: *Bethe* zeigte, daß nach elektrischer Reizung eines Nerven sich färberisch Unterschiede an den Polen nachweisen lassen (nach *Zondek* durch den Reizvorgang bedingte p_H-Änderungen). *Tashiro* wies nach, daß der gereizte Nerv einen flüchtigen, basisch reagierenden Körper ausscheidet, der nur Ammoniak sein kann. *H. Winterstein* und *E. Hirschberg* fanden, daß die Ammoniakabgabe sich bei Reizung des Nerven im flüssigen Medium auf das Doppelte, in Luft auf das Dreifache steigert.

Die am Nerven auftretenden Aktionsströme, die Erscheinung der Polarisation, das Problem der Parallelität der Nervenwirkung und der Ionenwirkung lassen das Verhalten der Elektrolytkonzentration und -kombination von großem Interesse erscheinen. *A. Simon* und *J. Szelöczey* stellten als Ergebnis einer genaueren Bestimmung des Kalium- und Calciumgehaltes der peripheren Nervenfasern fest (Kaninchenischiadici), daß betreffs desselben individuelle Verschiedenheiten vorliegen. Die beiderseitigen Nerven enthalten die gleiche Menge Calcium, seltener die gleiche Menge Kalium. Es gibt kein konstantes Verhältnis zwischen den beiden Elektrolyten. *F. Kraus*, *S. G. Zondek* und *E. Wolheim*[1] berichten über quantitative Kalium- und Calciumbestimmungen, die am gereizten Vagus und Ischiadicus

[1] Klin. Wochenschr. 1924, S. 735 u. 707.

von drei Hunden gemacht wurden „Im gereizten Vagus befand sich mehr Kalium und Calcium als im ungereizten. Im ungereizten Ischiadicus enthielten oberes und unteres Nervenende gleiche Elektrolytmengen, während sich beim gereizten Nerven im unteren, der Reizstelle ferneren Teil größere Mengen von Kalium und Calcium nachweisen ließen." Die Autoren geben zu, daß „das Vorliegen von Veränderungen nur aus den gleichsinnigen Ergebnissen großer Versuchsreihen geschlossen werden kann".

Bei dem Bestreben, auf diesen zuletzt zitierten Arbeiten aufzubauen und sie zu erweitern, müssen drei Gesichtspunkte berücksichtigt werden. Zunächst ist ein größeres Nervenmaterial erforderlich, welches über eine gute Erregbarkeit verfügt und eine längere Reizdauer zuläßt. Es muß neben dem Verhalten der Elektrolyte auch das der organischen Substanz ermittelt werden. Die Verwendung einer sehr empfindlichen und genauen Mikroanalyse ist wegen der geringen Mengen der zu analysierenden Substanz von großer Bedeutung.

Methodik.

Um auf einfache Weise zu einem größeren Nervenmaterial zu kommen, wurden zur Gewinnung der Substanz Froschischiadici verwandt, die zugleich den Vorteil bieten, daß die Reizzeit wegen der längeren Dauer des Überlebens isolierter Kaltblüternerven recht groß gewählt werden kann. Es galt nun, gleiche Bedingungen für gereizte und ungereizte Nerven zu schaffen. Um etwaige individuelle Schwankungen, die die einzelnen Versuchstiere im Elektrolytgehalt der Nerven zeigen, zu kompensieren, wurde bei jedem Tiere der eine Ischiadicus gereizt, während der andere ungereizt blieb. Beide Nervmuskelpräparate wurden nach einer vorsichtigen Präparation während der ganzen Zeit des Versuchs in zwei Cambridger Kammern aufgehängt, deren Platinelektroden stets sorgfältigst gereinigt wurden. Die Reizung selbst erfolgte durch Induktionsschläge aus der Sekundärspule eines *Du Bois-Reymond*schen Schlitteninduktoriums. Im Stromkreis war ein Metronom eingeschaltet, das den Primärstrom so unterbrach, daß es stets zu tetanischen Reizungen des Muskels kam. Die Reizung wurde, von 10-Minuten-Pausen unterbrochen, so lange fortgesetzt, bis das Präparat vollkommen unerregbar geworden war.

Es wurde zuerst ein Material von je 60 gereizten und ungereizten Nerven gewonnen. Die Erregbarkeit war gut; die Reizdauer betrug etwa 8 Stunden. Das Material für eine zweite Untersuchung (insgesamt 50 Nerven), die zur Bestätigung der ersten durchgeführt wurde, wies dagegen eine erheblich schlechtere Erregbarkeit auf. Die Nervmuskelpräparate reagierten nach drei- bis vierstündiger Reizzeit nicht mehr. Nach Schluß der Reizung wurden gereizter und ungereizter Nerv in drei gleiche Teile geteilt, mit mehrfach destilliertem Wasser kurz abgespritzt und durch Herüberziehen über Fließpapier getrocknet. Die so gewonnene Substanz wurde in sechs Wiegeröhrchen aufbewahrt, von denen jedes nur die gleichen Nervenabschnitte enthielt. Es folgte das Trocknen im Thermostaten (nie über 100°), bis die Substanz bei der Mikrowägung nur noch Schwankungen um $\pm$ 1/10^5 g zeigte. Die Veraschung geschah mit Salpetersäure; das ver-

aschte Material wurde, nachdem alle Säure abgedampft war, in 50 ccm mehrfach destillierten Wassers gelöst. Die sehr geringen Substanzmengen sind durch radiometrische Mikroanalysen[1] bestimmt worden.

Den radiometrischen Mikroanalysen gehen Vorversuche voraus, die über die ungefähre Menge der einzelnen Stoffe in der Nervensubstanz Aufschluß geben.

Vorversuche.

Kaliumbestimmung.

Die Kaliumbestimmung erfolgte durch Titration. 20 Froschischiadici wurden trocken verascht, die Asche in 5 ccm Wasser gelöst und der Kaliumgehalt dieser Lösung bestimmt. (Mehrere Parallelbestimmungen.) 4,47 ccm n/200 Kaliumpermanganat wurden gebraucht, um den Kaliumniederschlag zu oxydieren. Diese entsprechen 0,0625 mg Kalium.

Eine Ca-Bestimmung, bei der das Calcium als Oxalat gefällt wurde, gab auch Werte, die derselben Größenordnung angehören.

Den letzten Vorversuch bildete die Phosphorbestimmung nach *Neumann*. Es fanden sich in zehn Nerven 1,51 mg P.

Die radiometrischen Mikroanalysen.

Das Material für diese Untersuchungen bildete die aus jedem der sechs Wiegeröhrchen entnommene und mit Salpetersäure veraschte Substanz (Abdampfen der überschüssigen HNO_3), die in 50 ccm mehrfach destillierten Wassers aufgelöst wurde.

Calciumbestimmung.

Die Werte der Eichungsreihe.

1	ccm n/1000	$CaCl_2$	0,020 mg Ca
0,5	„ n/1000	$CaCl_2$	0,010 „ Ca
0,2	„ n/1000	$CaCl_2$	0,004 „ Ca

Zu 0,2 ccm $CaCl_2$ wurde 1 ccm der zu analysierenden Nervenlösung pipettiert. Vier Parallelbestimmungen liegen jedem der gefundenen Werte zugrunde.

Kaliumbestimmung.

Die Werte der Eichungsreihe.

0,5	ccm n/1000	KCl	0,0195 mg K
0,2	„ n/1000	KCl	0,0078 „ K

Zu 0,2 ccm n/1000 KCl wurde 1 ccm der zu untersuchenden Lösungen hinzupipettiert. (Vier Parallelbestimmungen zu jedem Wert.)

Phosphorbestimmung.

Die Werte der Eichungsreihe.

0,2	ccm n/1000	Phosphat	0,0031 mg P
0,6	„ n/1000	„	0,0093 „ P
0,8	„ n/1000	„	0,0124 „ P

Zu 0,2 ccm Phosphat wurde 1 ccm der zu untersuchenden Nervenlösung zugesetzt.

[1] *Ehrenberg*, diese Zeitschr. **164**, 183, 1925; **172**, 10, 1926; **183**, 63/68, 1927; **197**, 467, 1928; Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **56**, 466.

Stickstoffbestimmung.

Die Werte der Eichungsreihe.

1 ccm n/1000 NH_4Cl . . . . . 0,014 mg N
2 „ n/1000 NH_4Cl . . . . . 0,028 „ N
4 „ n/1000 NH_4Cl . . . . . 0,056 „ N

Zu 1 ccm n/1000 NH_4Cl wurde 1 ccm Nervenlösung hinzugefügt. Zu jedem Wert zwei Destillationen, zu jeder Destillation eine doppelte Entnahme zur radiometrischen Bestimmung.)

Die Ergebnisse der radiometrischen Kalium-, Calcium-, Stickstoff- und Phosphorbestimmungen sind in beiliegenden Tabellen niedergelegt worden. (Der Calciumbestimmung der ersten Versuchsreihe sind als Beispiel für die radiometrische Methodik die elektrometrischen Aktivitätswerte beigegeben worden. Die Werte der letzten Kolumne einer jeden Tabelle stellen die Menge des betreffenden Stoffes in 1 mg der Trockensubstanz dar.)

Erste Versuchsreihe.

Gewichte der Trockensubstanz.

Proximaler	Abschnitt des ungereizten Nerven	36,83 mg
Medialer		48,75
Distaler		31,75
Proximaler	Abschnitt des gereizten Nerven	43,91
Medialer		39,52
Distaler		27,87

Aktivitäten		Eichwerte und Abschnitte der Nerven		Absolute Ca-Mengen in 10^{-6} g	Ca-Mengen in 10^{-6} g, bezogen auf 1 mg der Trockensubstanz
0,392 0,409 0,407 0,410	0,406	0,2 ccm n/1000 $CaCl_2$		4,0	
0,277 0,252 0,263 0,278	0,268	0,5 ccm n/1000 $CaCl_2$		10,0	
0,272 0,245 0,249	0,255	proximaler	Abschnitt des ungereizten Nerven	11,20	15,2
0,231 0,231 0,234 0,216	0,228	medialer		13,7	14,1
0,278 0,291 0,274	0,281	distaler		9,20	14,4

Aktivitäten	Eichwerte und Abschnitte der Nerven		Absolute Ca-Mengen in 10^{-6} g	Ca-Mengen in 10^{-6} g, bezogen auf 1 mg der Trockensubstanz
0,303 0,270 0,270 0,280 } 0,280	proximaler	Abschnitt des gereizten Nerven	9,30	10,6
0,260 0,274 0,255 } 0,263	medialer		10,50	13,3
0,252 0,245 0,237 0,239 } 0,243	distaler		12,20	21,8
0,149 0,150 0,165 } 0,155	1 ccm n/1000 $CaCl_2$		20,0	

Eichwerte und Abschnitte der Nerven		Absolute K-Mengen in 10^{-6} g	K-Mengen in 10^{-6} g, bezogen auf 1 mg der Trockensubstanz
0,2 ccm n/1000 KCl			
Proximaler	Abschnitt des ungereizten Nerven	14,5	9,10
Medialer		18,2	10,65
Distaler		12,65	7,60
Proximaler	Abschnitt des gereizten Nerven	11,1	3,75
Medialer		17,5	12,30
Distaler		12,5	8,40
0,5 ccm n/1000 KCl			

Eichwerte und Abschnitte der Nerven		Absolute P-Mengen in 10^{-6} g	P-Mengen in 10^{-6} g, bezogen auf 1 mg der Trockensubstanz
0,2 ccm n/1000 Phosphat			
Medialer	Abschnitt des ungereizten Nerven	5,00	11,35
Distaler		5,15	16,00
Proximaler	Abschnitt des gereizten Nerven	4,65	8,83
Medialer		5,85	17,40
Distaler		4,85	15,68
0,6 ccm n/1000 Phosphat			

Werte des prozentischen Stickstoffgehalts.

	Ungereizter Nerv	Gereizter Nerv
Proximal	6,2 %	7,9 %
Medial	9,8	9,2
Distal	13	13,3

(drei übereinstimmende Parallelbestimmungen).

Zweite Versuchsreihe.

Gewichte der Trockensubstanz.

Proximaler	Abschnitt des ungereizten Nerven	64,404 mg
Medialer		72,285
Distaler		42,785
Proximaler	Abschnitt des gereizten Nerven	76,210
Medialer		64,014
Distaler		50,200

Eichwerte und Abschnitte der Nerven		Absolute Ca-Mengen in 10^{-6} g	Ca-Mengen in 10^{-6} g, bezogen auf 1 mg der Trockensubstanz
0,2 ccm n/1000 $CaCl_2$			
Proximaler	Abschnitt des ungereizten Nerven	11,08	5,5
Medialer		7,5	2,6
Distaler		8,24	4,95
Proximaler	Abschnitt des gereizten Nerven	10,66	4,37
Medialer		8,64	3,62
Distaler		8,34	4,32
0,5 ccm n/1000 $CaCl_2$			
1 ccm n/1000 $CaCl_2$			

Eichwerte und Abschnitte der Nerven		Absolute K-Mengen in 10^{-6} g	K-Mengen in 10^{-6} g, bezogen auf 1 mg der Trockensubstanz
0,5 ccm n/1000 KCl			
Proximaler	Abschnitt des ungereizten Nerven	7,65	5,94
Medialer		6,9	4,77
Distaler		1,3	1,52
Proximaler	Abschnitt des gereizten Nerven	4,9	3,21
Medialer		6,1	4,8
Distaler		4,6	4,58
1 ccm n/1000 KCl			

Nervenabschnitte		Absolute P-Mengen in 10^{-6} g	P-Mengen in 10^{-6} g, bezogen auf 1 mg der Trockensubstanz
Proximaler	Abschnitt des ungereizten Nerven	6,18	4,80
Medialer		5,95	4,12
Distaler		5,65	6,60
Proximaler	Abschnitt des gereizten Nerven	5,96	3,91
Medialer		6,58	5,14
Distaler		6,62	6,60

(zu jedem Wert wenigstens drei übereinstimmende Parallelbestimmungen).

Die Versuchsergebnisse.

Calcium und Kalium.

Erste Versuchsreihe.

Calcium. Im Gegensatz zum ungereizten Nerven, *der eine nahezu gleichmäßige Ca-Verteilung in seinem ganzen Verlauf zeigt, nimmt die*

Ca-Menge im gereizten Nerven zum Muskel hin zu. Eklatant ist die starke Ansammlung im Endstück.

Kalium. In den medialen und distalen Abschnitten der gereizten Nerven sind die Kaliummengen etwas vermehrt, in den proximalen deutlich vermindert.

Zweite Versuchsreihe.

Calcium. Die Ca-Werte der zweiten Versuchsreihe zeigen eine Abnahme des Ca-Gehaltes des proximalen Nervenabschnittes und eine Zunahme desjenigen des medialen. Es handelt sich also um eine Änderung gleicher Art, wenn auch nicht so stark ausgeprägt.

Kalium. Die Kaliumbestimmung ergibt gleich der der ersten Versuchsreihe eine Abnahme des Kaliums in den proximalen Abschnitten der gereizten Nerven. In den distalen Abschnitten finden sich im Vergleich mit den ungereizten Nerven erheblich größere Mengen.

Stickstoff und Phosphor.

Die Stickstoffbestimmung ergibt eine annähernd gleichartige Verteilung des Gesamtstickstoffs sowohl im gereizten wie im ungereizten Nerven, die sich durch die kontinuierliche Zunahme des Stickstoffs in Richtung auf den Muskel zu auszeichnet.

Beide Phosphorbestimmungen lassen ebenfalls ein muskelwärts gerichtetes Ansteigen der Phosphormengen im Verlauf der gereizten wie auch der ungereizten Nerven erkennen. Die Reizung bewirkte Änderungen im Verlauf der leitenden Strecke, die sich besonders in der Phosphorzunahme in den medialen Abschnitten äußert.

Auffällig ist der große Unterschied im Gesamtelektrolytgehalt und speziell in der Elektrolytverteilung nach der Reizung zwischen dem Nervenmaterial der ersten und dem der zweiten Versuchsreihe. Es fragt sich, ob ein innerer Zusammenhang zwischen der erheblich schlechteren Erregbarkeit des Materials der zweiten Versuchsreihe und dem Verhalten der Elektrolyte besteht. Nach *Kraus* und *Zondek*, die auf eine Abhängigkeit der Intensität der Funktionsäußerungen der Zelle von der Elektrolytverteilung hinwiesen, *könnte man das Verhalten der Elektrolyte in diesem Falle direkt als Maßstab für die Stärke der als Erregbarkeit sich äußernden Reaktionen der Nervenfasern brauchen.*

Zusammenfassung.

Die Versuchsergebnisse im ersten Teile stimmen mit den Ergebnissen der Arbeiten von *Kraus*, *Zondek* und *Wolheim* überein. *Die Elektrolytverteilung im ungereizten und gereizten Nerven ist verschieden. Charakteristisch für die Veränderungen in der Verteilung des Ca und K im Nerven nach elektrischer Reizung ist die deutliche Abnahme der beiden Stoffe im*

proximalen, der Reizstelle nächsten Teil, und die Anhäufung in weiter distalwärts, muskelwärts, gelegenen Abschnitten.

Der Phosphor- und Stickstoffgehalt nimmt sowohl im gereizten wie im ungereizten Nerven in Richtung auf den Muskel hin zu. Durch die Reizung wurde die Stickstoffverteilung (prozentischer Stickstoffgehalt) nicht beeinflußt, in der Phosphorverteilung sind Unterschiede vorhanden. Dieses Verhalten des Stickstoffs und Phosphors, das der von vornherein vermuteten gleichförmigen Zusammensetzung der leitenden Nerven widerspricht, dürfte für die Analyse seiner Funktion von Bedeutung werden können.

Zwischen dem Material der ersten und dem der zweiten Versuchsreihe bestehen deutliche Unterschiede sowohl im Gesamtgehalt an Elektrolyten, wie auch in der Anordnung im Verlauf der Nervenfasern — ein Befund, der in Zusammenhang mit dem verschiedenen Funktionszustand gebracht werden kann.

Die gefundenen Werte für die einzelnen Substanzmengen sind Mittelwerte aus einem großen Nervenmaterial (erste Versuchsreihe 120 Nerven, zweite Versuchsreihe 50 Nerven); dementsprechend gleichen sich individuelle Schwankungen im Elektrolytgehalt der einzelnen Nerven aus.

Die vorliegende Abhandlung ist die Bearbeitung einer Preisaufgabe, die von der medizinischen Fakultät der Universität Göttingen gestellt wurde. Die Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft gewährte dankenswerterweise die erforderlichen Mittel.

Literatur.

Journ. of Physiol. Proc. of the physiol. Soc. **32**, 37, 1905; **28**, 197, 1902. — *S. G. Zondek*, Die Elektrolyte, S. 114. Berlin 1927; diese Zeitschr. **132**, 175, 1922. — *E. Hirschberg* und *H. Winterstein*, ebendaselbst **156**, 138, 1925; Zeitschr. f. physiol. Chem. **101**, 212, 1918. — *S. Tashiro*, Amer. Journ. of Physiol. **60**, 519, 1922. — *A. Simon* und *J. Szelöczey*, diese Zeitschr. **193**, 393, 1928. — *F. Kraus* und *S. G. Zondek*, ebendaselbst **156**, 216, 1925. — *F. Kraus*, *S. G. Zondek* und *E. Wolheim*, Klin. Wochenschr. Jahrg. 3, Nr. 17, S. 707 bis 710. — *Mac Donald*, Proc. Roy. Soc. London **76**, 322, 1905. — *Mac Callum*, Journ. of Physiol. **32**, 1905. — *Mac Callum* und *Menten*, Proc. Roy. Soc. London **77**, 165, 1906. — *Neuschlosz* und *Trelles*, Pflügers Arch. **204**, 1924. — *Paneth* und *v. Hevesy*, Lehrb. d. Radioaktivität. — *Ehrenberg*, diese Zeitschr. **164**, 183, 1925; **172**, 10, 1926; **183**, 63 bis 68, 1927; **197**, 467, 1928; Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **56**, 466. — *Benda*, Zeitschr. f. Biol. **63** (neue Folge **45**). — *Embden* und *Lange*, Klin. Wochenschr. **3**. — *Ehrenberg*, Int. Arch. f. d. Gesamtgeb. Mikrochem., Sonderb. *Pregel*-Festschrift: Zur radiometrischen Mikroanalyse.

Lebenslauf.

Ich, *Fritz Roeder*, bin am 1. Juli 1906 in Göttingen als Sohn des Studienrats und a. o. Professors Dr. *Fritz Roeder* geboren. Nachdem ich an der Oberrealschule zu Göttingen 1925 die Reifeprüfung bestanden hatte, studierte ich die vorklinischen Semester 1925 bis 1927 in Göttingen; daselbst ebenfalls die klinischen, mit Ausnahme des Sommer-Semesters 1928, während dessen ich in Leipzig immatrikuliert war. Von meinen Lehrern, denen ich allen zu tiefem Dank verpflichtet bin, gedenke ich an dieser Stelle besonders Prof. *Ehrenbergs*, der die Anregung zu dieser Arbeit gab und ihren Fortgang stets mit dem größten Interesse verfolgte.